



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



0 593 831 A1  
09890966  
U.S. PTO  
22278



(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 92440127.6

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07C 403/08, C07C 31/135,  
C07C 33/025, A61K 31/045

(22) Date de dépôt: 18.11.92

(43) Date de publication de la demande:  
27.04.94 Bulletin 94/17

14, Quai de l'III  
F-67400 Illkirch(FR)  
Inventeur: Laabich, Aicha  
3, Place Lamartine  
F-67400 Illkirch(FR)  
Inventeur: Crestani, Florence  
Résidence Antigone,  
273, Route de Lyon  
F-67400 Illkirch(FR)  
Inventeur: Neveux, Odile  
1, Rue d'Alsace  
F-67800 Bischheim(FR)

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE.**

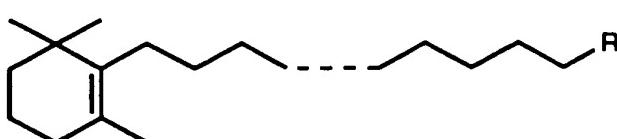
(71) Demandeur: MEDAFOR  
Parc d'Innovation,  
Route du Rhin,  
Immeuble Platon  
F-67400 Illkirch Graffenstaden(FR)

(72) Inventeur: Luu, Bang  
27, Rue Kamm  
F-67000 Strasbourg(FR)  
Inventeur: Borg, Jacques  
74a, Avenue de Périgueux  
F-67800 Bischheim(FR)  
Inventeur: Beck, Alain

(74) Mandataire: Bossard, Jacques-René  
Meyer & Partenaires  
Conseils en Propriété Industrielle  
Bureaux Europe  
20, place des Halles  
F-67000 Strasbourg (FR)

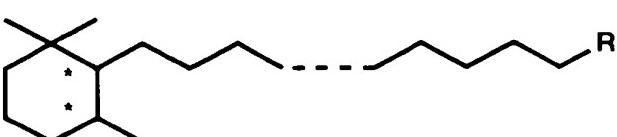
(54) Alcools gras à longue chaîne à action neurotrophique et promnesiante.

(57) Nouveaux dérivés d'alcools gras à longue chaîne, caractérisés par les formules générales suivantes:



avec  
 $R = -CH_2CH_2CH_2OH$

OU

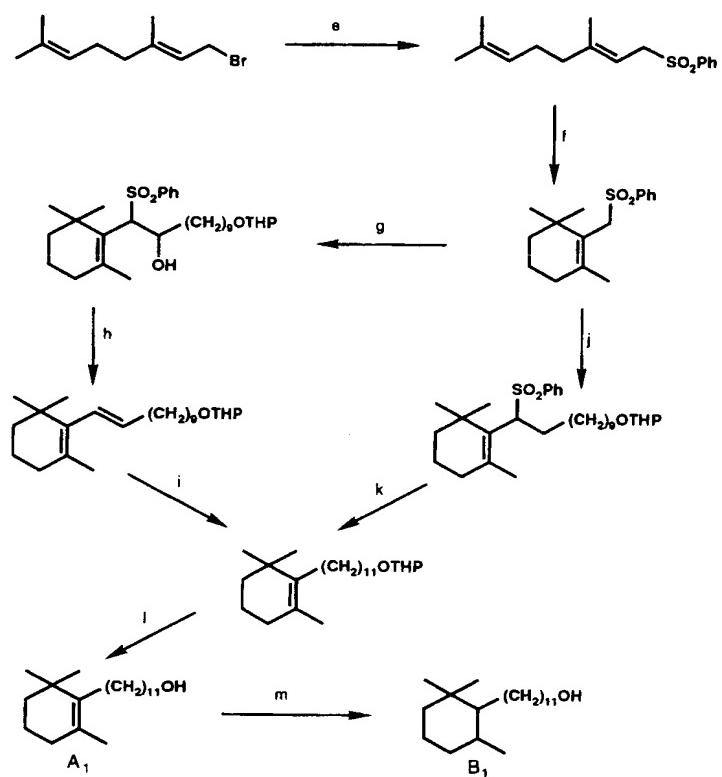


$R = -CH=CHCH_2OH$ , cis ou trans

comportant une chaîne hydrocarbonée linéaire de 7 à 25 atomes de carbone saturée ou comportant une double liaison de configuration *cis* ou *trans* en  $\beta$  de la fonction alcool, mais sans aucune ramifications.

EP 0 593 831 A1

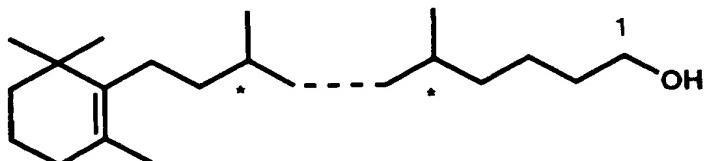
Figure 2



La présente invention concerne un nouveau groupe d'alcools gras à longue chaîne possédant des propriétés utiles dans le traitement des maladies neurodégénératives et pour la récupération fonctionnelle à la suite de lésions du tissu nerveux ou au cours du vieillissement cérébral ou encore pour améliorer les fonctions cognitives chez un sujet sain, en particulier sa mémoire.

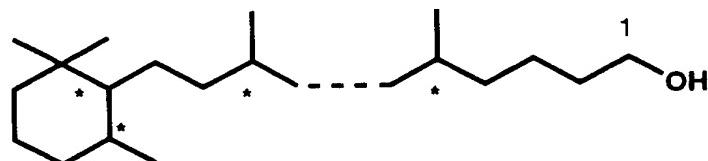
5 La Déposante a déjà décrit dans le brevet PCT N° WO 91/0574 une large famille de dérivés d'alcools gras dans laquelle un sousgroupe est constitué d'une chaîne hydrocarbonée linéaire comprenant 7 à 25 atomes de carbone, comportant éventuellement des doubles liaisons et portant à une extrémité une fonction alcool primaire et à l'autre extrémité un radical cyclohexyle substitué par des groupes méthyles, ce sous-groupe répondant à la formule générale:

10



15

ou



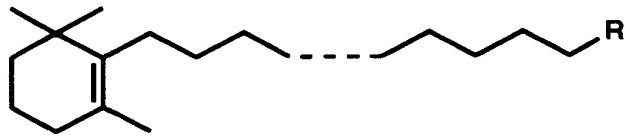
25

Les membres de ce sous-groupe présentent des propriétés biologiques intéressantes dans la mesure où l'expérimentation *in vitro* a démontré qu'ils favorisent la différenciation et la survie neuronale et *in vivo* ils sont capables de compenser les déficits comportementaux après lésion cérébrale.

30 Ils peuvent être présentés sous forme de préparations pharmaceutiques utilisables en médecine humaine pour le traitement de nombreuses affections, qui sont énumérées en détail dans le WO 91/0574 précité.

Le nouveau groupe de composés selon l'invention est constitué par les composés de formule générale:

35



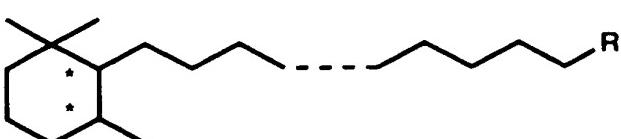
avec

$$\mathbf{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$$

ou

$$\mathbf{R} = -\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OH}, \text{ cis ou trans}$$

40



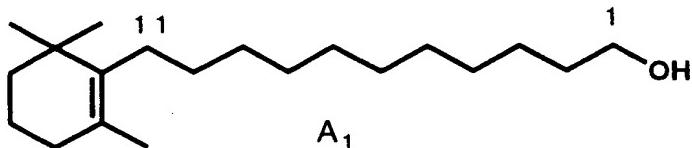
45

50 dans laquelle ladite chaîne comporte 7 à 25 atomes de carbone, et est saturée ou comporte une double liaison de configuration *cis* ou *trans* en  $\beta$  de la fonction alcool primaire.

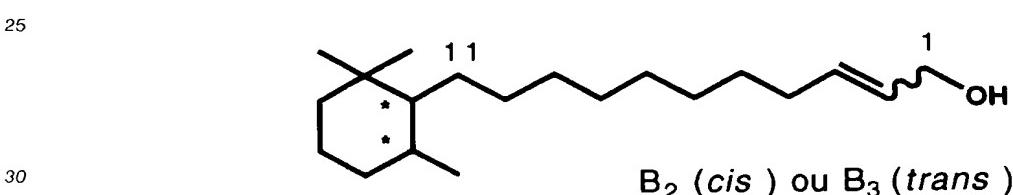
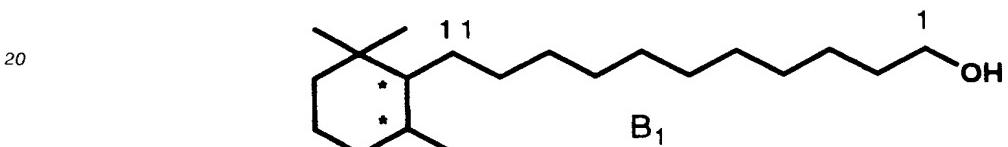
Cette particularité représente un avantage considérable, dans la mesure où l'absence complète ou même seulement la diminution du nombre de carbones asymétriques réduit considérablement les difficultés de synthèse conduisant à l'obtention de produits optiquement purs.

A titre d'exemple les composés A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub>, appartenant à ce groupe, et de formule:

55



15 ne comportent qu'un seul isomère théorique.  
De même, les composés  $B_1$ ,  $B_2$  et  $B_3$ , appartenant à ce groupe, et de formule:



ne comportent que quatre isomères théoriques et deux en pratique, dans le cas d'une hydrogénéation catalytique à partir des précurseurs de type A correspondant.

35 Ce nombre d'isomères est très faible si on le compare par exemple à celui des isomères du composé le plus voisin de  $B_1$ , mais portant deux groupes méthyles en position 5 et 9, qui est de 16. Cette limitation des problèmes de stéréochimie a pour avantage, outre la réduction des difficultés de synthèse et l'accroissement de la pureté des produits, de limiter le nombre d'études biologiques, et corolairement d'augmenter les chances d'enregistrement de ces produits par les autorités administratives dans les pays 40 où l'on envisage l'exploitation commerciale de ces produits.

45 Les composés selon l'invention favorisent la différenciation (extension de neurites) et la survie neuronale *in vitro* chez le rat. Ils peuvent donc être utiles dans le traitement des maladies neurodégénératives et pour la récupération fonctionnelle à la suite de lésions traumatiques ou chimiques du tissu nerveux. Par ailleurs il a été constaté que, outre leur effet neurotrophique sur des sujets malades ou vieillissants, les nouveaux composés selon l'invention exercent un effet neurotrophe sur des sujets sains et normaux, favorisant et améliorant leurs capacités cognitives.

50 L'invention concerne donc également les compositions pharmaceutiques comprenant au moins un des dérivés selon l'invention, aux doses efficaces de l'ordre de 0,1 à 100 mg/kg (administration unique ou répétée), notamment de 5 à 50 mg/kg. Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrées par voie parentérale ou par voie orale. Cette dernière est la voie préférable et permet d'obtenir un bon passage cérébral à un taux compatible avec l'effet thérapeutique recherché.

Le rapport cerveau/sang est nettement supérieur à un, 6 heures après l'administration, et témoigne d'une bonne affinité des molécules pour le tissu nerveux. La concentration maximale est obtenue dans le cerveau entre 6 et 24 heures après l'administration orale.

55 D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront au cours de la description qui suit des processus de synthèse des composés  $A_1$  et  $B_1$ , pris à titre d'exemple, ainsi que de l'exposé des essais biologiques *in vitro* auxquels il a été procédé.

## I) Synthèses chimiques des composés de l'invention.

Le processus de synthèse des composés A<sub>1</sub> et B<sub>1</sub> est illustré par les **figures 1 et 2** du dessin annexé, qui schématisent les deux séries d'étapes constituant l'ensemble de ce processus, à savoir:

- 5 - les étapes a et b consistent à préparer en premier lieu un synthon linéaire, à partir du 1,10-décanediol, qui à l'étape a est protégé par la formation de l'éther de tétrahydropyrannyle et dont la fonction alcool libre restante est oxydée en aldéhyde à l'étape b.
- les étapes c et d consistent à préparer un autre synthon linéaire, permettant de préparer les 10 composés de type A et B de manière plus directe. Le 1,10-décanediol est bromé à l'étape c en présence d'acide bromhydrique et la fonction alcool libre est protégée par la formation de l'éther de tétrahydropyrannyle à l'étape d.
- les étapes e à m consistent à préparer l'autre partie des molécules, à partir du bromure de géranyl, substitué en sulfone à l'étape e, que l'on cyclise à l'étape f.

La sulfone cyclisée est alors:

- 15 1) soit (étape g) couplée à l'aldéhyde obtenu à l'étape b, pour obtenir l'hydroxysulfone. Par élimination à l'étape h on obtient le composé diénique correspondant, dont la double liaison (exocyclique) est réduite par hydrogénéation catalytique à l'étape i.
- 2) soit (étape j) coupée au bromure obtenu à l'étape d, pour obtenir la sulfone à longue chaîne. Le groupe phényl sulfone est éliminé à l'étape k.

20 L'éther de tétrahydropyrannyle du composé A<sub>1</sub> obtenu par les 2 voies de synthèse, étapes j ou j, est déprotégé à l'étape l.

Une hydrogénéation catalytique permet de passer du composé A au composé B à l'étape m.

Les composés A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, B<sub>2</sub> et B<sub>3</sub> sont synthétisés de manière analogue aux composés A<sub>1</sub> et B<sub>1</sub>, par couplage avec les synthons adéquats correspondants.

25 On va maintenant, à titre d'exemple, donner les modes opératoires détaillés des étapes a à m du processus de synthèse des composés A<sub>1</sub> et B<sub>1</sub> selon l'invention.

Etape a: préparation du 1,10-décanediol monoprotégé: (C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> = 258). On solubilise le 1,10-décanediol (5 g; 28,7 mmoles) dans 20 ml de dioxane anhydre, et on ajoute 1 éq de dihydropyranne (DHP) et 0,1 éq d'acide *p*-toluènesulfonique (pTsOH). Après 2 heures de réaction, la phase organique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, de chlorure de sodium, puis séchée avec du sulfate de magnésium et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (hexane/éther: 65/35). Le rendement est de 27% (2 g; 7,74 mmoles). TLC (hexane/éther: 5/5): R<sub>f</sub> = 0,34.

Etape b: préparation du 10-(tétrahydropyan-2-oxy)-1-décanal: (C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> = 256). On solubilise l'alcool obtenu à l'étape a (2 g; 7,74 mmoles) dans du dichlorométhane anhydre et on l'ajoute à une solution de chlorochromate de pyridinium (3,3 g; 15,5 mmoles; PCC) dans 100 ml de dichlorométhane à température ambiante pendant 3 heures. Le mélange est filtré ensuite sur colonne de Florisil (éluant: hexane/éther: 1/1) puis purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane/éther: 9/1). Le rendement est de 70% (1,39 g; 5,42 mmoles).

Etape c: préparation du 10-bromo-1-décanol: (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>OBr = 237). On solubilise le 1,10-décanediol (12 g; 69 mmoles) dans du cyclohexane (170 ml) et une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 48% (170 ml) et on chauffe à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement on neutralise la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et on extrait avec de l'hexane. Le bromoalcool est purifié par chromatographie sur colonne de silice (hexane/acétate d'éthyle: 9/1). Le rendement est de 56% (9,16 g; 38,64 mmoles).

45 Etape d: préparation du 10-bromo-1-(tétrahydropyan-2-oxy)décane: (C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Br = 321): même réaction que l'étape b. Le rendement est de 75%.

Etape e: préparation de la sulfone linéaire: (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S = 278). On solubilise du phénylsulfonate de sodium (7,55 g; 46 mmoles) dans 60 ml de méthanol anhydre et, à 0 °C et à l'abri de la lumière, on ajoute lentement le bromure de géranyl (10 g; 46 mmoles) solubilisé dans 5 ml de méthanol. Après 1 heure de réaction, le milieu est hydrolysé, extrait avec du dichlorométhane, séché avec du sulfate de magnésium et évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur silice (hexane/éther: 90/10). Le rendement est de 61% (7,80 g; 28,06 mmoles). TLC (hexane/éther: 8/2): R<sub>f</sub> = 0,28.

Etape f: préparation de la sulfone cyclisée: (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S = 278). On solubilise la sulfone obtenue à l'étape e (6,35 g; 22,8 mmoles) dans 10 ml d'acide acétique puis, à 12 °C on ajoute de l'acide sulfurique concentré (32 éq, 19,8 ml) et on laisse réagir pendant 30 minutes à cette température. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium à 2 reprises, extrait avec du dichlorométhane puis séché avec du sulfate de magnésium et évaporé. Le produit est purifié par recristallisation dans l'hexane. Le rendement est de 81% (5,10 g; 18,31 mmoles). TLC (hexane/éther: 5/5): R<sub>f</sub> = 0,63.

Etape g: préparation de l'hydroxy-sulfone: ( $C_{31}H_{50}O_5S = 534$ ). On solubilise la sulfone cyclisée (200 mg; 0,70 mmoles; 1,1 éq) dans du THF anhydre et quelques gouttes d'HMPT anhydre. A -78 °C, on ajoute 1 éq de Butyllithium (0,63 mmoles) et laisse réagir à -78 °C pendant 2 heures. On ajoute l'aldéhyde obtenu à l'étape b (162 mg; 0,63 mmoles; 1 éq) solubilisé dans du THF et on laisse réagir pendant 2 heures à -78 °C. Le milieu est hydrolysé, extrait 3 fois à l'éther, séché avec du sulfate de magnésium et évaporé. On purifie par chromatographie sur silice (hexane/éther: 70/30 puis 65/35). Le rendement est de 54% (184 mg; 0,34 mmoles). TLC (hexane/éther: 5/5):  $R_f = 0,32$ .

Etape h: préparation du diène: ( $C_{25}H_{44}O_2 = 376$ ). On solubilise l'hydroxysulfone préparée à l'étape g - (198 mg; 0,37 mmole) dans 40 ml de méthanol anhydre. A 0 °C, on ajoute du  $Na_2HPO_4$  (236 mg; 1,66 mmoles) et de l'amalgame de sodium (6% Hg; 2,37 g). On laisse réagir à 4 °C pendant 7 heures avant d'hydrolyser le milieu réactionnel. On extrait 3 fois avec du dichlorométhane et on purifie le produit par chromatographie sur silice (hexane/éther: 9/1). Le rendement est de 70% (98 mg 0,26 mmole). TLC (hexane/éther: 8/2):  $R_f = 0,69$ .

Etape i: préparation de l'oléfine: ( $C_{25}H_{46}O_2 = 378$ ). On solubilise le diène (98 mg; 0,26 mmole) dans 20 ml de méthanol et on ajoute 100 mg de Pd sur charbon sous atmosphère d'hydrogène. Après 8 heures de réaction on filtre sur cérite et on évapore le solvant. Le rendement est de 70%. TLC (hexane/éther: 8/2):  $R_f = 0,29$ .

Etape j: préparation de la sulfone à chaîne longue par couplage avec le bromure préparé à l'étape d: ( $C_{31}H_{50}O_4S = 518$ ). On solubilise la sulfone cyclisée (1,7 g; 6 mmoles) dans du THF anhydre et 1 éq de tBuOK à température ambiante. On ajoute ensuite le bromure (1 mmole) à -30 °C. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante et on laisse réagir pendant 5 heures. On hydrolyse le milieu et on extrait 3 fois avec l'éther et évapore le solvant. On purifie par chromatographie sur silice (hexane/éther: 9/1). Le rendement est de 60% (1,86 g; 3,60 mmoles). TLC (hexane/éther: 8/2):  $R_f = 0,28$ .

Etape k: préparation de l'oléfine par désulfuration: ( $C_{25}H_{46}O_2 = 378$ ). On solubilise la sulfone préparée à l'étape j (518 mg; 1 mmole) dans 40 ml de méthanol anhydre. A 0 °C, on ajoute du  $Na_2HPO_4$  (142 mg; 4,3 mmoles) et de l'amalgame de sodium (6% Hg; 1,8 g). On laisse réagir à température ambiante pendant une nuit avant d'hydrolyser le milieu réactionnel. On extrait 3 fois avec de l'éther et on purifie le produit par chromatographie sur silice (hexane/éther: 9/1). Le rendement est de 99% (374 mg; 0,99 mmole). TLC (hexane/éther: 7/3):  $R_f = 0,72$ .

Etape l: obtention du composé A<sub>1</sub>: ( $C_{20}H_{38}O = 294$ ). On solubilise l'oléfine dans du méthanol à température ambiante pendant 30 minutes avec de l'acide p-toluenesulfonique. On évapore le méthanol et on reprend le résidu avec de l'éther. On lave la phase organique avec une solution de  $NaHCO_3$ , on séche avec du  $MgSO_4$  et on évapore. On purifie par chromatographie sur silice (hexane/éther: 9/1). Le rendement est de 95%. TLC (hexane/éther: 9/1):  $R_f = 0,15$ .

Etape m: obtention du composé B<sub>1</sub>: ( $C_{20}H_{40}O = 296$ ). On soumet à une hydrogénéation catalytique poussée ( $H_2/Pd/C$ ) dans du méthanol (voir préparation de l'éther de tétrapyrannyle). TLC (hexane/éther: 9/1):  $R_f = 0,15$ .

## II) Essais biologiques *in vitro*: différenciation et survie de neurones cérébraux en présence des dérivés de l'invention.

Les dérivés de l'invention ont été testés sur des neurones du système nerveux central en culture primaire. Les cultures sont préparées à partir de cerveaux d'embryons de rats. Les neurones proviennent de l'une des trois zones cérébrales suivantes: le cortex à partir d'embryons de 14 jours, l'hippocampe et le septum à partir d'embryons de 18 jours. Les cellules sont ensemencées à faible densité ( $10^5$  cellules/lamelle) sur des lamelles prétraitées avec de la poly-L-lysine. Les cellules sont maintenues dans un milieu de culture chimiquement défini. Les dérivés testés sont ajoutés le premier jour de la mise en culture des cellules à des doses variant de  $10^{-9}$  M à  $10^{-4}$  M. Le changement de milieu se fait tous les quatre jours avec addition des composés à tester.

On suit la survie des neurones en culture à l'aide d'un microscope en contraste de phase. De manière générale, les cellules témoins dégénèrent après 11 jours de culture alors que le nombre de cellules survivantes est significativement élevé dans les cultures traitées avec les dérivés de l'invention.

Après 48 heures de culture, les neurones traités émettent des prolongements plus longs et plus ramifiés, ceci a été démontré par immunocytochimie contre les neurofilaments (marqueur spécifique des neurones). Il a également été montré, par immunocytochimie, l'effet de certains composés de l'invention sur l'expression de la choline acétyltransférase (CAT), marqueur spécifique des neurones cholinergiques. Ces résultats indiquent un effet des composés de l'invention testés sur la différenciation neuronale.

On observe également que les neurones traités émettent des prolongements plus longs et plus ramifiés et forment un réseau intriqué de neurites. Ces résultats montrent une plus grande plasticité du tissu nerveux laquelle *in vivo* correspond à une capacité accrue de régénération et à la mise en place de nouveaux circuits neuronaux.

5 Les composés testés favorisent la différenciation des trois types de neurones et favorisent la survie des neurones de cortex et de l'hippocampe. L'utilisation de ces modèles de culture permet de mettre en évidence la spécificité d'action des composés sur chaque type de cellule.

Il ressort des résultats obtenus qu'*in vitro* les dérivés de l'invention ont un effet comparable à celui de certains facteurs neurotrophiques protéiques tel que le facteur de croissance des nerfs (NGF).

10 A titre d'exemple, l'effet du composé A<sub>1</sub>, sur la survie des neurones de cortex est représenté sur la figure 3. Ce graphique représente le nombre de neurones survivants après 10 jours de culture. Le nombre de neurones survivants dans les cultures traitées par le composé A<sub>1</sub> ( $10^{-5}$ M) est significativement augmenté par rapport aux cellules témoins ( $t(2) = 6,75$ ; \*  $p < 0,02$ ,  $t$  de Student).

15 Par ailleurs les propriétés décrites ci-dessus ne sont pas limitées aux neurones d'origine cérébrale, mais s'appliquent également au système nerveux périphérique. Ainsi une lésion des nerfs périphériques entraîne une dégénérescence axonale, appelée dégénérescence wallérienne. Il peut y avoir perte de la continuité du nerf et donc de la fonction de l'organe normalement innervé. Les composés de l'invention favorisent la régénérescence de la partie proximale du nerf lésé, ce qui a pour effet de permettre la réinnervation de l'organe terminal. Cet action permet de rétablir la fonction de l'organe réinnervé grâce au 20 traitement à l'aide de ce composé.

### **III) Essais biologiques *in vivo*: activités neurotrophique et promnésiante des composés de l'invention**

#### **25 1) Activité neurotrophique *in vivo*: Effet de restauration fonctionnelle**

Les molécules entrant dans le cadre de l'invention ont une activité neurotrophique *in vivo*. D'un point de vue morphologique, ces molécules ont un effet de différenciation et un effet de survie neuronale dans divers modèles de lésion. D'un point de vue fonctionnel, les composés de l'invention ont un effet de restauration comportementale et biochimique, notamment sur le modèle de la lésion du noyau basal magnocellulaire (NBM) chez le rat (Dubois *et al.*, 1985). L'activité des composés de l'invention peut être démontrée à l'aide du modèle expérimental décrit ci-dessous.

30 On observe que les rats porteurs de la lésion du NBM et ayant reçu un traitement avec un composé de l'invention ne développent pas d'hyperactivité locomotrice nocturne, par comparaison au groupe NBM/Témoin. Pendant 13 jours, des rats non lésés (NL) ou porteurs de la lésion du NBM (NBM) sont traités par voie intrapéritonéale ou orale soit avec une solution témoin, constituée par le solvant seul, soit avec un composé de l'invention. Deux jours après la fin du traitement (soit 12 jours après la lésion), l'activité locomotrice nocturne est enregistrée dans des actimètres automatisés pendant 9 heures.

35 Les rats porteurs de la lésion du NBM ayant reçu un traitement avec un composé de l'invention ne présentent pas de déficit d'apprentissage d'une réponse d'évitement passif. Pendant 13 jours, des rats non lésés (NL) ou porteurs de la lésion du NBM (NBM) sont traités par voie intrapéritonéale ou orale soit avec une solution témoin, constituée par le solvant seul, soit avec un composé de l'invention. Neuf jours après la fin du traitement (soit 21 jours après la lésion), les rats sont soumis à l'apprentissage d'une réponse d'évitement passif. Au cours d'un essai, le rat est placé au bout d'une allée étroite et fortement illuminée 40 conduisant à un large compartiment obscur. Il doit apprendre à rester passivement sur l'allée pendant un délai minimum de 300 secondes (critère d'apprentissage); chaque entrée dans le compartiment, dont la latence est mesurée en secondes, est punie par la délivrance d'un choc électrique (0,5 mA pendant 5 s). La séance d'apprentissage comporte autant d'essais nécessaires à l'obtention du critère. On note un déficit d'apprentissage dans le groupe NBM/Témoin et une courbe d'apprentissage du groupe NBM/composé 45 similaire à celle des groupes NL.

#### **50 2) Activité promnésiante**

L'activité promnésiante des molécules entrant dans le cadre de l'invention est mise en évidence à l'aide de plusieurs épreuves comportementales sollicitant la mémoire spatiale de travail, de référence, à court terme (comportement d'alternances spontanées ou renforcées, discrimination spatiale dans un labyrinthe en T), la mémoire spatiale à long terme (reconnaissance d'un environnement initialement nouveau; rétention d'une réponse d'évitement passif), la mémoire olfactive (mémoire sociale d'un jeune congénère), visuelle

(comparaison non différée d'échantillons). Dans tous les cas, une facilitation de la mise en mémoire est observée chez les animaux ayant reçu par voie orale ou intra-péritonéale une solution contenant ces molécules.

Si l'on mesure le comportement d'alternances spontanées dans un labyrinthe en T, les rats ayant reçu 5 cet alcool gras à chaîne longue ont un pourcentage d'alternances spontanées plus élevé que ceux traités avec la solution témoin; ce qui indique une facilitation de la mémoire de travail à court terme.

Des rats reçoivent pendant 10 jours des injections intrapéritonéales quotidiennes d'une solution témoin ou d'un composé de l'invention. Le jour de la dernière injection, chaque animal est soumis à une séance d'habituation de 10 minutes pendant lesquelles il peut librement explorer le labyrinthe en T. Cinq jours 10 après, le comportement d'alternances spontanées est mesuré au cours de 11 essais successifs.

On note une facilitation du comportement d'alternances spontanées cinq jours après la fin d'un traitement avec un composé de l'invention.

En outre, l'effet promenant des composés de l'invention est généralisable à plusieurs formes de mémoire (mémoire à court/long terme; mémoire de travail/référence; mémoire spatiale, olfactive, visuelle). 15 Cet effet apparaît après un traitement répété ou unique administré par voie orale ou intra-péritonéale.

### **3) Greffes nerveuses**

Un traitement pharmacologique n'est pas le seul moyen qui permette de favoriser une récupération 20 fonctionnelle à la suite d'une lésion du système nerveux central. En effet il est possible de remplacer certains neurones ou de compenser un déficit en neurotransmetteur à l'aide d'une greffe nerveuse. Le tissu greffé consiste le plus souvent en tissu nerveux foetal. La greffe peut agir à plusieurs niveaux pour stimuler la récupération fonctionnelle. Elle peut reconstituer un circuit qui a été interrompu par une lésion ou peut fournir des neurotransmetteurs nécessaires au fonctionnement de certains circuits neuronaux.

25 Les composés de l'invention sont capables de favoriser la prise d'une greffe nerveuse grâce à leur capacité à stimuler la survie et la différenciation neuronale. En particulier l'extension de neurites à partir du tissu nerveux greffé favorise sa mise en contact avec les tissus environnants et donc le fonctionnement du circuit neuronal. Par ailleurs une bonne survie neuronale au sein de la greffe est nécessaire afin d'assurer son fonctionnement à long terme.

30 De ces essais *in vivo*, il ressort clairement que les composés de l'invention peuvent être utilisés comme neurotrophiques dans les maladies neurodégénératives grâce à leur effet de récupération fonctionnelle à la suite de lésions du tissu nerveux mais aussi comme nootropes, grâce à leur effet facilitateur des capacités mnésiques .

*In vitro*, les dérivés de l'invention favorisent la différenciation et la survie neuronale. *In vivo*, ils sont 35 capables de compenser le déficit de mémoire après lésion cérébrale.

Les dérivés de l'invention peuvent donc être avantagé utilisés dans certaines maladies neurodégénératives. Leur bonne biodisponibilité et l'obtention de produits chimiquement et optiquement purs en feront des outils thérapeutiques particulièrement utiles.

### **40 Référence bibliographique**

Dubois B., Mayo W., Agid Y., Le Moal M. and Simon H. (1985) - Profound disturbances of spontaneous and learned behaviors following lesions of the nucleus basalis magnocellularis in the rat. Brain Research, 338, 249-258.

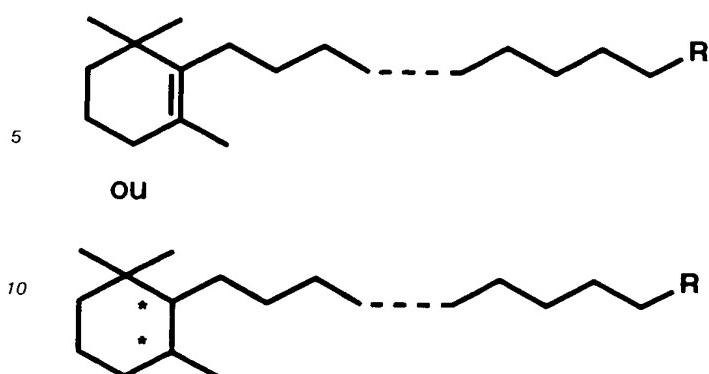
45

### **Revendications**

1. Nouveaux dérivés d'alcools gras à longue chaîne, caractérisés par les formules générales suivantes:

50

55



avec

$R = -CH_2CH_2CH_2OH$

ou

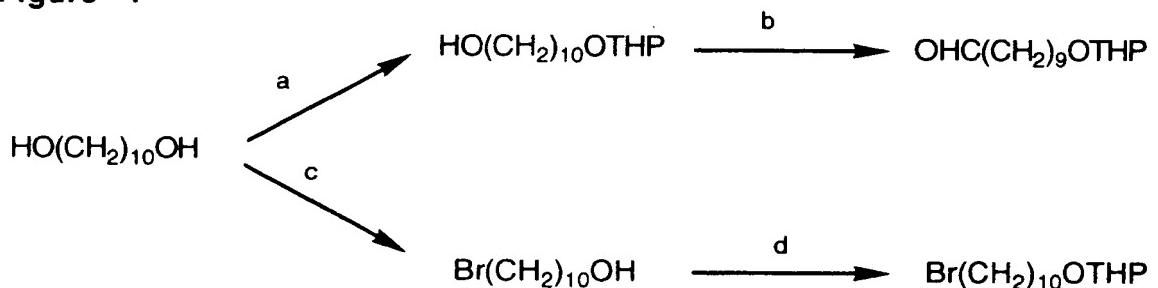
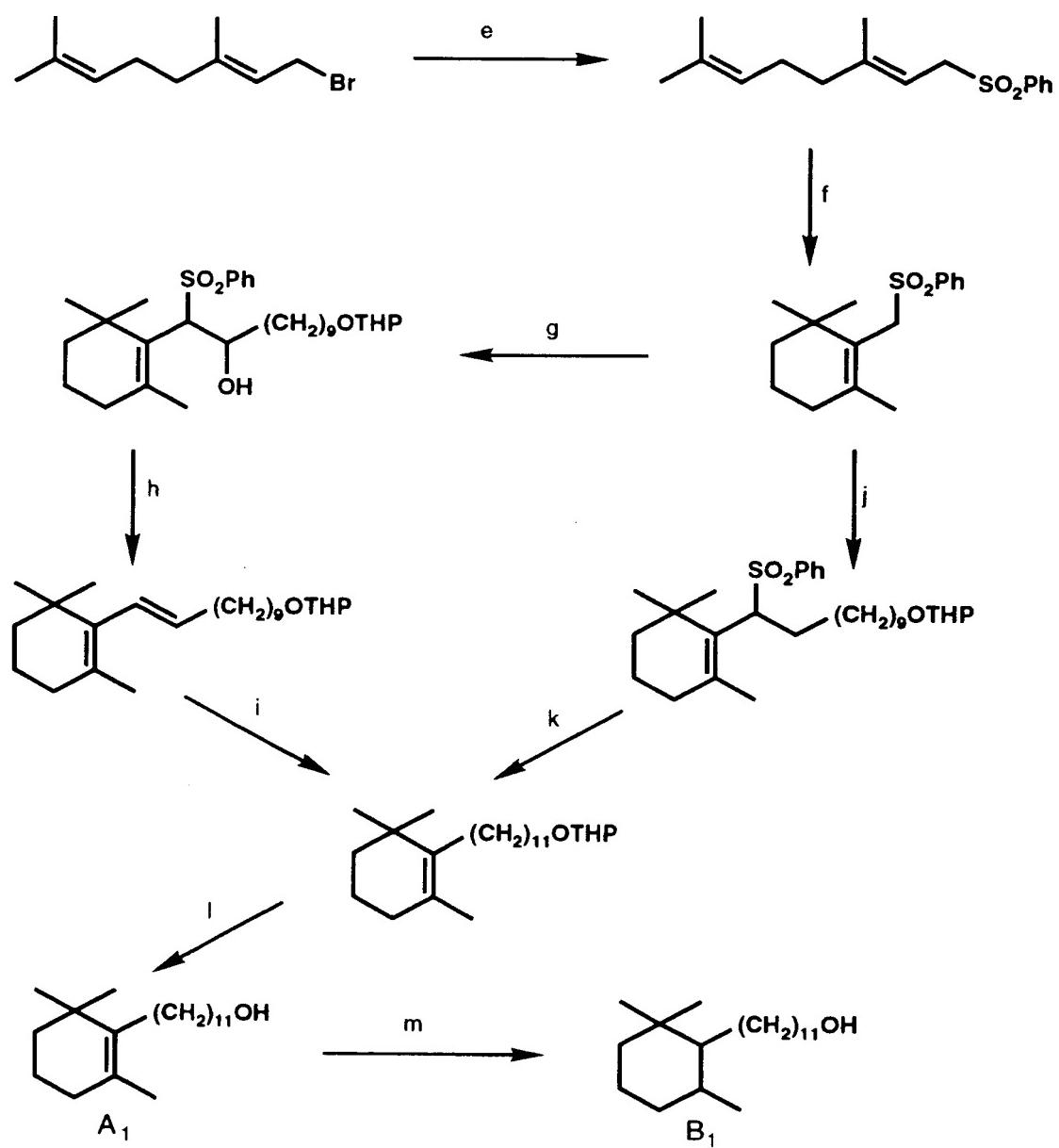
$R = -CH=CHCH_2OH$ , *cis* ou *trans*

15 comportant une chaîne hydrocarbonée linéaire de 7 à 25 atomes de carbone saturée ou comportant une double liaison de configuration *cis* ou *trans* en  $\beta$  de la fonction alcool, mais sans aucune ramification.

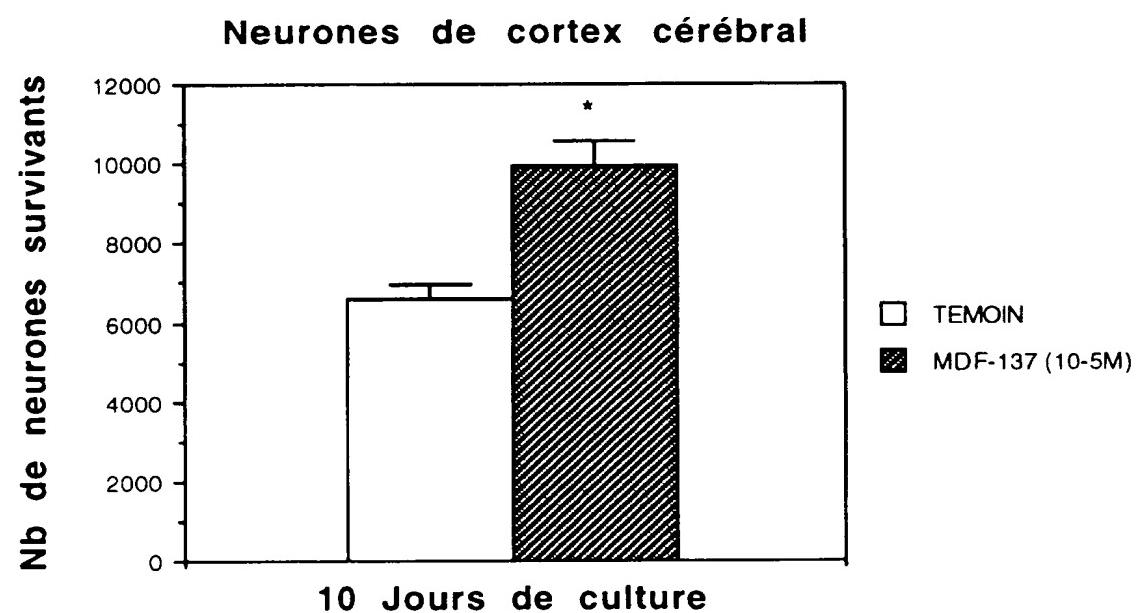
- 20 2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que la chaîne linéaire compte 11 atomes de carbone sans ou avec une double liaison de configuration *cis* ou *trans* en  $\beta$  de la fonction alcool.
- 25 3. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins un dérivé selon l'une des revendications 1 et 2, à une dose efficace de l'ordre de 0,1-100 mg/kg (administration unique ou répétée), de préférence 5-50 mg/kg, ladite composition étant administrée par voie topique, orale, intra-cérébrale, intra-musculaire, intra-veineuse ou parentérale, la composition comprenant en outre une quantité adéquate d'un excipient physiologiquement acceptable.
- 30 4. Utilisation des compositions selon la revendication 3, dans le traitement des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.
- 35 5. Utilisation des compositions selon la revendication 3, dans le traitement de toute situation entraînant une diminution des capacités d'apprentissage et de mémoire et en particulier au cours du vieillissement cérébral.
- 40 6. Utilisation des compositions selon la revendication 3, pour favoriser la récupération fonctionnelle à la suite de lésions du tissu nerveux.
- 45 7. Utilisation des compositions selon la revendication 3, pour améliorer les fonctions cognitives d'un sujet sain.
8. Utilisation des compositions selon la revendication 3, pour favoriser la prise de greffes de tissu nerveux d'origine foetale ou adulte.
9. Utilisation des compositions selon la revendication 3, pour favoriser la régénération de nerfs périphériques, en particulier à la suite de lésions traumatiques ou neuropathiques.

50

55

**Figure 1****Figure 2**

**Figure 3: effet du composé A1 sur la survie des neurones de cortex**





Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 92 44 0127

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS									
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)						
A	US-A-3 578 686 (B.F. TULLAR ET AL.) * column 6, (10) and column 8, (33) and (36) * ---	1	C07C403/08 C07C31/135 C07C33/025 A61K31/045						
A	FR-A-78 168 (FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) * page 6 - page 8 * ---	1,2							
D, A	WO-A-9 105 754 (MEDAFOR) * revendications * -----	1,4-9							
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)									
C07C									
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 34%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>21 JUIN 1993</td> <td>BONNEVALLE E.I.</td> </tr> </table>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	21 JUIN 1993	BONNEVALLE E.I.
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	21 JUIN 1993	BONNEVALLE E.I.							
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>									